



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 7/48, 7/06</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 99/32077</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 1er juillet 1999 (01.07.99)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/02562 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 27 novembre 1998 (27.11.98) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 97/16171 19 décembre 1997 (19.12.97) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> PHILIPPE, Michel [FR/FR]; 34, rue Pierre et Marie Curie, F-91320 Wissous (FR). TULOUP, Rémy [FR/FR]; 193, boulevard Brune, F-75014 Paris (FR). DUVAL, Christine [FR/FR]; 21, rue Robert Giraudineau, F-94300 Vincennes (FR). <b>(74) Mandataire:</b> RENARD, Emmanuelle; L'Oréal - DPI, 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> USE OF AMINO PHENOL AMIDE DERIVATIVES AS DEPIGMENTATION AGENTS <b>(54) Titre:</b> UTILISATION DE DERIVES AMIDES D'AMINO PHENOL COMME AGENTS DEPIGMENTANTS <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns the use of amino phenol amide derivatives in a composition as agents for the depigmentation and/or lightening of human skin, hairs and/or hair. The invention also concerns a method for the depigmentation and/or lightening of the skin, hairs and/or hair, which consists in applying on human skin, hairs and/or hairs a composition comprising amino phenol amide derivatives.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>L'invention se rapporte à l'utilisation de dérivés amides d'amino phénol dans une composition comme agent depigmentant et/ou blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux. Elle se rapporte également à un procédé de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau, des poils et/ou des cheveux, consistant à appliquer sur la peau humaine, les poils et/ou les cheveux une composition comprenant des dérivés amides d'amino phénol.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

## Utilisation d dérivés amides d'amino phénol comme agents dépigmentants

La présente invention se rapporte à l'utilisation de dérivés amides d'amino phénol comme agent dépigmentant ou blanchissant dans une composition cosmétique et/ou dermatologique, ainsi qu'à une composition dépigmentante et/ou blanchissante contenant des dérivés amides d'amino phénol.

La couleur de la peau humaine est fonction de différents facteurs et notamment des saisons de l'année, de la race et du sexe, et elle est principalement déterminée par la nature et la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules spécialisées qui par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine. En outre, à différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une certaine hétérogénéité. Ces taches sont dues aussi à une concentration importante de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau.

De la même manière, la couleur des poils et des cheveux est due à la mélanine, lorsque les poils ou les cheveux sont foncés, certaines personnes désirent voir ceux-ci plus clairs. Ceci est particulièrement intéressant pour les poils qui sont moins visibles lorsqu'ils sont clairs que lorsqu'ils sont foncés.

Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

Tyrosine → Dopa → Dopakinone → Dopachrome → Mélanine

La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine : oxygen oxydo-reductase EC 1.14.18.1) est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) grâce à son activité hydroxylase et la réaction de transformation de la Dopa en dopakinone grâce à son activité oxydase. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous l'action de certains facteurs biologiques.

Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en inhibant une des enzymes  
5 impliquées dans la mélanogénèse soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut alors être bloquée et ainsi assurer la dépigmentation.

Les substances les plus utilisées en tant que dépigmentants sont plus particulièrement  
10 l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de leur toxicité, ce qui peut rendre leur emploi délicat, voire dangereux. Cette toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant  
15 des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.

Ainsi, l'hydroquinone est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux  
20 auteurs.

On a ainsi cherché des substances qui n'interviennent pas dans le mécanisme de la mélanogénèse mais qui agissent en amont sur la tyrosinase en empêchant son activation et sont de ce fait beaucoup moins toxiques. On utilise couramment comme  
25 inhibiteur de l'activation de la tyrosinase l'acide kojique qui complexe le cuivre présent dans le site actif de cette enzyme. Malheureusement, ce composé peut provoquer des réactions d'allergie ("Contact allergy to kojic acid in skin care products", Nakagawa M. et al., in Contact Dermatitis, Jan. 95, Vol 42 (1), pp.9-13). Ce composé est également instable en solution, ce qui complique quelque peu la fabrication de la composition.

30 L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une  
35 contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et

prolifération mélanocytaire bénigne, telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations ou dépigmentations accidentelles, éventuellement dues à la photosensibilisation ou à la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines leucodermies, telles que le vitiligo. Pour ces dernières (les cicatrisations pouvant aboutir à une cicatrice donnant à la peau un aspect plus blanc et les leucodermies), à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

10 Aussi, il subsiste le besoin d'un nouvel agent blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux à action aussi efficace que ceux connus, mais n'ayant pas leurs inconvénients, c'est-à-dire qui soit non irritant, non toxique et/ou non allergisant pour la peau et stable dans une composition.

15 La demanderesse a trouvé de manière inattendue que certains dérivés amides d'amino phénol présentent une activité dépigmentante, même à faibles concentrations, sans faire preuve de cytotoxicité.

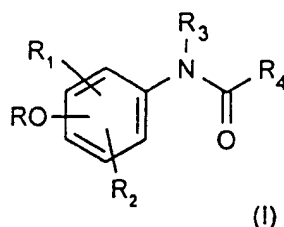
Des composés amides d'amino phénol sont déjà connus, notamment dans des compositions destinées au blanchiment de la peau. On peut citer en particulier les documents JP-07061905 et JP-07233022. On sait également, en particulier par le document J.Biol.Chem. (1979), 254(23),12185-91, que la N-(4-hydroxyphényl)-L-glutamine interagit avec la tyrosinase.

25 Toutefois ces composés seraient difficiles à obtenir à échelle industrielle. Ils sont distincts par leur structure des composés qui font l'objet de la présente invention. En outre, aucun de ces documents ne divulgue ni ne suggère l'efficacité remarquable des composés utilisés selon la présente invention.

30 La présente invention a donc pour objet l'utilisation de certains dérivés amides d'amino phénol de formule (I) dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

Ces dérivés amides d'amino phénol répondent à la formule (I) suivante :

4



dans laquelle :

R représente

- 5 - l'atome d'hydrogène ;
- un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> linéaire ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles ;
- un groupement aryle, substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : -OH ; NH<sub>2</sub> ; -COOH ; -NO<sub>2</sub> ; -OR<sub>5</sub> avec R<sub>5</sub> = alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> ; -COOR<sub>6</sub> avec
- 10 R<sub>6</sub> = alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> ; -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> avec R<sub>7</sub> = H ou alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, R<sub>8</sub> = H ou alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> ;
- un groupement -COR<sub>9</sub>, R<sub>9</sub> représentant un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles, un groupement aryle substitué ou non par une ou plusieurs
- 15 fonctions choisies parmi -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> dans lesquelles R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la même définition que ci-dessus ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi :

- 20 - l'atome d'hydrogène ;
- un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles ;
- un groupement aryle, substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> dans lesquelles R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>
- 25 ont la même définition que ci-dessus ;
- un groupement choisi parmi : -OH ; -OQ<sub>1</sub> ; -COQ<sub>2</sub> ; -COOQ<sub>3</sub> ; -NQ<sub>4</sub>Q<sub>5</sub> ; -CONQ<sub>6</sub>Q<sub>7</sub> ; -SQ<sub>8</sub> ; -CH<sub>2</sub>OQ<sub>9</sub> ; Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Q<sub>5</sub>, Q<sub>6</sub>, Q<sub>7</sub>, Q<sub>8</sub> et Q<sub>9</sub> étant choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements
- 30 hydroxyles ; les aryles substitués ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> dans lesquelles R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la

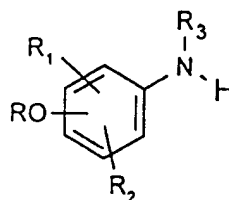
même définition que ci-dessus ; les résidus d'acides aminés et de carbohydrates cycliques ou non cycliques ;

5  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent un radical choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les groupements alkyles en  $C_1$ - $C_{24}$ , linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements hydroxyles ; les groupements alkyles en  $C_1$ - $C_{24}$  cycliques, saturés ou insaturés ; les aryles substitués ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> dans lesquelles  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ont la même définition que ci-dessus ;

10

à l'exclusion du composé répondant à la formule (I) pour lequel  $R=R_1=R_2=R_3=H$ ,  $R_4=CH_3$ , le groupement OH étant placé en position para par rapport à l'amide.

15 Ces composés sont donc déjà décrits notamment dans les documents cités ci-dessus. Ils présentent l'avantage d'être faciles à obtenir à partir de précurseurs simples, tels que les aminophénols :



et les acides :



20

dans lesquels  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont la même signification que ci-dessus, ou des dérivés activés de ces acides. De telles réactions sont bien connues de l'homme du métier. On peut par exemple se reporter à "Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 3<sup>ème</sup> édition, 1985, p.370-377".

25

Selon la présente invention, parmi les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 24 atomes de carbone, on peut citer avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle, hexyle, octyle, nonyle, 2-éthyl-hexyl et dodécyle. De préférence, ces radicaux présentent de 1 à 12 atomes de carbone. De manière encore plus préférentielle, le radical alkyle comprend généralement de 1 à 6 atomes de carbone. On peut citer, comme radical alkyle inférieur, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, tertiobutyle, hexyle.

30

Parmi les radicaux alkyle linéaire ayant de 1 à 24 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, 2-éthyl-hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

5

Parmi les radicaux alkyle ramifié ayant de 1 à 24 atomes de carbone, on peut citer notamment les radicaux 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

- 10 Lorsqu'il est insaturé, on préfère un radical présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

Lorsque le radical alkyle est cyclique, on peut notamment citer le radical cyclohexyle, cholestéryle ou terbutylcyclohexyle.

15

Lorsqu'il est hydroxylé, le radical comprend de préférence 1 à 6 atomes de carbone et 1 à 5 groupes hydroxyles.

- 20 Parmi les radicaux monohydroxyalkyle, on préfère un radical contenant de préférence 1 ou 3 atomes de carbone, notamment les radicaux hydroxyméthyl, 2-hydroxyéthyl, 2 ou 3-hydroxypropyle.

- 25 Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Les radicaux alkoxylés sont des radicaux alkyles, tels que notamment décrits ci-dessus, précédés d'un atome d'oxygène.

- 30 Parmi les radicaux aryle, on préfère un radical phényle, thiophène ou pyridine, éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, une fonction nitro, un groupe méthoxy ou une fonction amine éventuellement substituée. On préfère le radical phényle éventuellement substitué.

- 35 Par résidu carbohydrate, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.



Par résidu d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de l'un des acides aminés tels que la lysine, la glycine ou l'acide aspartique, et par reste de peptide, on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la  
5 combinaison d'acides aminés.

De préférence, les dérivés amides d'acide aminé utilisés dans la présente invention sont ceux pour lesquels l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

10

- R = H ou R représente un groupement -COR<sub>3</sub>,
- le groupement OR est en position ortho ou para par rapport à l'amide,
- R<sub>3</sub> = H.

15 La présente invention a aussi pour objet l'utilisation de ces dérivés amides d'acide aminé dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

20 La présente invention a aussi pour objet l'utilisation de ces dérivés amides d'acide aminé phénol dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

25 La présente invention a aussi pour objet une composition cosmétique ou dermatologique, dépigmentante ou blanchissante, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, au moins un dérivé amide d'acide aminé phénol de formule (I) tel que décrit ci-dessus. Cette composition est plus particulièrement destinée à un usage topique sur la peau et/ou ses phanères (cheveux, poils et ongles).

30 La présente invention se rapporte également à un procédé cosmétique et/ou dermatologique de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux consistant à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition selon l'invention.

La composition selon l'invention est appropriée pour une utilisation topique et contient donc un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau, les poils ou les cheveux.

- 5 Les dérivés amides d'amino phénol de formule (I) peuvent être notamment présents dans la composition en une quantité allant de 0,01 à 10 % et de préférence de 0,05 à 5 % du poids total de la composition.

- La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques  
10 normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et  
15 les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

- Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau ou sur les cheveux sous forme  
20 d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage. Elle peut également être sous une forme de shampooings ou après-shampooings.

- 25 De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants  
30 sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux  
5 classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de  
10 vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

15

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

20 Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommés naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les  
25 polyéthylènes.

Comme actifs, on peut utiliser notamment les polyols (glycérine, propylène glycol), les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants (acide salicylique et ses dérivés, alpha-hydroxyacides, acide ascorbique et ses dérivés), les agents anti-inflammatoires,  
30 les agents apaisants et leurs mélanges. On peut également associer les dérivés amide d'amino phénol à d'autres agents dépigmentants, tels que l'acide kojique ou l'hydroquinone et ses dérivés, ce qui permet d'utiliser ces derniers à des doses moins toxiques pour la peau. En cas d'incompatibilité, ces actifs et/ou les dérivés amide d'amino phénol peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules

ioniques ou non-ioniques et/ou des nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

L'invention va maintenant être illustrée à l'aide des exemples qui suivent. Les concentrations sont données en pourcentage en poids.

#### Exemple de composés

Lauroyl [4-(N-acétyl amino)] phenol

10

Une quantité équivalente en moles de paraacétaminophénol et de chlorure de lauroyle sont mis en contact à 0°C dans du DMF (dilution =15%) en présence d'un équivalent molaire de triéthylamine. On laisse revenir le mélange à température ambiante sous agitation puis le milieu réactionnel est versé dans de l'eau et le produit précipite. Il est lavé par de l'heptane, puis séché sous vide. Le rendement est de 12%. L'analyse élémentaire est conforme à la structure.

#### **Tests :**

Un test biologique a mis en évidence l'activité dépigmentante des dérivés amide d'aminophénol de formule (I)

Ce test correspond à celui décrit dans le brevet FR 2734825 déposé par la Demanderesse, ainsi que dans l'article de R. Schmidt, P. Krien et M. Régnier, Anal. Biochem., 235(2), 113-18, (1996). Ce test est ainsi réalisé sur coculture de kératinocytes et de mélanocytes.

Pour chaque composé testé, il est déterminé la valeur de IC50 qui correspond à la concentration micromolaire ( $\mu\text{M}$ ) pour laquelle est observée 50% d'inhibition de la mélanogénèse.

30

Par ailleurs, une classe est donnée à chacun de ces composés pour leur activité dépigmentante maximale :

classe 1 : 10 à 30% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester) ;

classe 2 : 30 à 60% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester) ;

classe 3 : 60 à 100% d'inhibition de la mélanogénèse par rapport au témoin (même expérience sans composé à tester).

5

Les résultats sont rassemblés dans le tableau (1) suivant.

	IC 50 ( $\mu$ M)	Classe
Lauroyl [4-(N-acétyl amino)] phenol	>100	2 à 100 $\mu$ M
Acide kojique	500	2 à 500 $\mu$ M

Ces composés de formule (I) présentent donc une plus grande efficacité dépigmentante que l'acide kojique. En outre, ils ont l'avantage de ne pas présenter de cytotoxicité à l'égard des kératinocytes et les mélanocytes, défaut majeur des dépigmentants existants.

### Exemples de compositions

#### 15 Exemple 1 : Crème traitante

-	Alcool cétylique	1,05 %
-	Stéarate de PEG-20 (Myrj 49 vendu par la société ICI)	2 %
-	Cyclométhicone	6 %
20	- Lauroyl [4-(N-acétyl amino)] phenol	0,5 %
-	Carbomer	0,6 %
-	Glycérine	3 %
-	Triéthanolamine	1 %
-	Conservateurs	0,5 %
25	- Eau déminéralisée	qsp 100 %

La crème obtenue utilisée en application quotidienne, permet d'obtenir un blanchiment de la peau.

**Exemple 2 : Gel traitant**

	- Propylène glycol	10	%
	- Alcool éthylique	40	%
5	- Glycérine	3	%
	- Lauroyl [4-(N-acétyl amino)] phenol	0,5	%
	- Conservateurs	0,15	%
	- Parfum	0,15	%
	- Eau déminéralisée	qsp 100	%
10			

Le gel obtenu peut être utilisé quotidiennement et est apte à dépigmenter la peau.

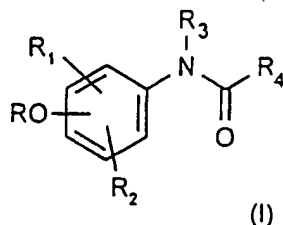
**Exemple 3 : Stick traitant**

15	- Cire de Carnauba	5	%
	- Ozokerite	7	%
	- Lanoline	6	%
	- Dioxyde de titane (pigments)	20	%
	- Amidon de riz (charge)	7	%
20	- EDTA	0,1	%
	- Lauroyl [4-(N-acétyl amino)] phenol	2	%
	- Perhydrosqualène	qsp 100	%

Le stick obtenu, utilisé sur les taches pigmentaires, permet de les atténuer voire de les faire disparaître.

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'au moins un dérivé amide d'amino phénol présentant la formule (I) suivante :



5

dans laquelle :

R représente

- l'atome d'hydrogène ;
- 10 - un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> linéaire ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles ;
- un groupement aryle, substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : -OH ; NH<sub>2</sub> ; -COOH ; -NO<sub>2</sub> ; -OR<sub>5</sub> avec R<sub>5</sub> = alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> ; -COOR<sub>6</sub> avec R<sub>6</sub> = alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> ; -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> avec R<sub>7</sub> = H ou alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, R<sub>8</sub> = H ou alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> ;
- 15 ;
- un groupement -COR<sub>9</sub>, R<sub>9</sub> représentant un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles, un groupement aryle substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> dans
- 20 lesquelles R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la même définition que ci-dessus ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement choisi parmi :

- l'atome d'hydrogène ;
- 25 - un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, éventuellement hydroxylé par une ou plusieurs fonctions hydroxyles ;
- un groupement aryle, substitué ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> dans lesquelles R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la même définition que ci-dessus ;
- 30 - un groupement choisi parmi : -OH ; -OQ<sub>1</sub> ; -COQ<sub>2</sub> ; -COOQ<sub>3</sub> ; -NQ<sub>4</sub>Q<sub>5</sub> ; -CONQ<sub>6</sub>Q<sub>7</sub> ; -SQ<sub>8</sub> ; -CH<sub>2</sub>OQ<sub>9</sub> ; Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Q<sub>5</sub>, Q<sub>6</sub>, Q<sub>7</sub>, Q<sub>8</sub> et Q<sub>9</sub> étant choisis parmi

l'atome d'hydrogène ; les groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements hydroxyles ; les ayles substitués ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : - OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> dans lesquelles R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la même définition que ci-dessus ; les résidus d'acides aminés et de carbohydrates cycliques ou non cycliques ;

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent un radical choisi parmi : l'atome d'hydrogène ; les groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements hydroxyles ; les groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> cycliques, saturés ou insaturés ; les ayles substitués ou non par une ou plusieurs fonctions choisies parmi : -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>6</sub>, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> dans lesquelles R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la même définition que ci-dessus ;

à l'exclusion du composé répondant à la formule (I) pour lequel R=R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>, le groupement OH étant placé en position para par rapport à l'amide,

dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

2. Utilisation d'au moins un dérivé amide d'amino phénol présentant la formule (I), telle que définie dans la revendication 1, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

3. Utilisation d'au moins un dérivé d'amide d'amino phénol présentant la formule (I), telle que définie dans la revendication 1, dans une composition cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les dérivés amide d'amino phénol sont choisis parmi ceux pour lesquels l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

- R = H ou R représente un groupement -COR<sub>9</sub>,



- le groupement OR est en position ortho ou para par rapport à l'amide,
- $R_3 = H$ .

5. Composition dépigmentante ou blanchissante, caractérisée en ce qu'elle comprend,  
5 dans un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, au moins un dérivé amide d'amino phénol de formule (I), telle que définie dans la revendication 1 ou dans la revendication 4.
6. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle est  
10 destinée à un usage topique sur la peau et/ou ses phanères.
7. Composition selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que le dérivé amide d'amino phénol est présent en une quantité allant de 0,01 à 10 % et de préférence de 0,05 à 5 % du poids total de la composition.
- 15
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend en outre, au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques et/ou desquamants, anti-inflammatoires, apaisants, autres agents dépigmentants et leurs mélanges.
- 20
9. Procédé cosmétique de dépigmentation et/ou blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition décrite selon l'une des revendications précédentes 5 à 8.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02562

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K7/48 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STN, Serveur de Bases de Données, Fichier XP002076207 Chemical Abstracts, Vol 122, AN=298716 * résumé * & JP 07 061905 A (MIKIMOTO SEIYAKU KK) cited in the application	1-9
A	TADA ET AL.: "Synthesis of karahanaenone derivatives and their inhibition properties toward tyrosinase and superoxide scavenging activity" BIOSCI., BIOTECHNOL., BIOCHEM., vol. 60, no. 9, 1996, pages 1421-1424, XP002076204 japan see the whole document --- -/--	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 1999

Date of mailing of the international search report

08/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02562

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOEKELHEIDE ET AL.: "Synthesis of y-l-glutaminy1-'3,5-h!4-hydroxybenzene and the study of reactions catalyzed by the tyrosinase of Agaricus Bisporus" J. BIOL. CHEM., vol. 254, no. 23, 10 December 1979, pages 12185-12191, XP002076205 USA cited in the application see the whole document ---	1-9
A	BOEKELHEIDE ET AL.: "Melanocytotoxicity and the mechanism of y-L-glutaminy1-4-hydroxybenzene" J. INVEST. DERMATOL., vol. 75, no. 4, 1980, pages 322-327, XP002076206 USA see the whole document ---	1-9
A,P	FR 2 760 191 A (L'OREAL) 4 September 1998 see the whole document ---	1-9
A,P	WO 98 24407 A (L'OREAL) 11 June 1998 see the whole document -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2760191 A	04-09-1998	AU 6736098 A WO 9838978 A	22-09-1998 11-09-1998
WO 9824407 A	11-06-1998	FR 2756734 A AU 5226798 A	12-06-1998 29-06-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C nde internationale No

PCT/FR 98/02562

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K7/48 A61K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	STN, Serveur de Bases de Données, Fichier XP002076207 Chemical Abstracts, Vol 122, AN=298716 * résumé * & JP 07 061905 A (MIKIMOTO SEIYAKU KK) cité dans la demande ---	1-9
A	TADA ET AL.: "Synthesis of karahanaenone derivatives and their inhibition properties toward tyrosinase and superoxide scavenging activity" BIOSCI., BIOTECHNOL., BIOCHEM., vol. 60, no. 9, 1996, pages 1421-1424, XP002076204 japan voir le document en entier --- -/--	1-9

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 mars 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/04/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. de Internationale No

PCT/FR 98/02562

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BOEKELHEIDE ET AL.: "Synthesis of γ-l-glutaminy-3,5-hydroxybenzene and the study of reactions catalyzed by the tyrosinase of Agaricus Bisporus" J. BIOL. CHEM., vol. 254, no. 23, 10 décembre 1979, pages 12185-12191, XP002076205 USA cité dans la demande voir le document en entier ---	1-9
A	BOEKELHEIDE ET AL.: "Melanocytotoxicity and the mechanism of γ-L-glutaminy-4-hydroxybenzene" J. INVEST. DERMATOL., vol. 75, no. 4, 1980, pages 322-327, XP002076206 USA voir le document en entier ---	1-9
A,P	FR 2 760 191 A (L'OREAL) 4 septembre 1998 voir le document en entier ---	1-9
A,P	WO 98 24407 A (L'OREAL) 11 juin 1998 voir le document en entier -----	1-9

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D...de internationale No

PCT/FR 98/02562

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2760191 A	04-09-1998	AU 6736098 A	22-09-1998
		WO 9838978 A	11-09-1998
WO 9824407 A	11-06-1998	FR 2756734 A	12-06-1998
		AU 5226798 A	29-06-1998